


① BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND		Patentschrift DE 2206385 C2		② Int. Cl. 7: C07D 438/04 A61 K 31/56	
 DEUTSCHES PATENTAMT		③ Abzählzeichen: ④ Anmeldedatum: ⑤ Offenlegungstermin: ⑥ Veröffentlichungsdatum:		P 22 06 385 A-84 16. 2. 72 16. 6. 72 21. 4. 82	
Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erfindung kann Einspruch erhoben werden					
⑦ Patentinhaber: Dr. Karl Thomas GmbH, 7880 Sibersdorf, DE		⑧ Erfinder: Graf, Oskar, Dipl.-Chem. Dr.; Mackensen, Egon W. Dr.; Graf, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr.; Harmsen, Rudolf, Dipl.-Chem. Dr.; 7880 Sibersdorf, DE			
		⑨ Bezugnahmen: Gg. P. 8 20 48 518 Deutsches Patent, Anmeldedatum, 2. Auflage 1972, Bd. 1, Seite 43 (in M.) Seite 11 bis 117, 2204 bis 2204, herausgegeben vom Bundesrat; der Pharmazie, Frankfurt a. M.;			
⑩ 2-Amino-4,4,7,8-tetrahydro-2H-oxazolo-[4,5-a]pyridin-6-carbonitril					

X

BEST AVAILABLE COPY

## Panzengewächse:

1,3-Amino-4,5,6-tetrahydro-6H-oxazolo-  
[4,5-d]azepinderivate der allgemeinen Formel I

in der

R einen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten oder durch ein Chloratom substituierten Benzoylrest oder einen Pyridincarboxylrest bedeutet, deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

2,3-Amino-6-acetyl-4,5,6-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-c]azepin und dessen Hydrochlorid.  
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein 5-Halogen-azepin-(4) der allgemeinen Formel II



in der

R wie im Anspruch 1 definiert ist und Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellt, oder dessen Salz, mit Wasserstoff in der Schmelze oder in einem Lösungsmittel umsetzt und gewöhnlich eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I anschließend in der physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure überführt.

4. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 in Arzneimitteln mit hämostatischer Wirkung.

Die Erfindung betrifft 2-Amino-4,5,6-tetrahydro-6H-oxazolo[4,5-d]azepinderivate der allgemeinen Formel



in der

R einen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten oder durch ein Chloratom substituierten Benzoylrest oder einen Pyridincarboxylrest bedeutet, deren physiologisch verträgliche Salze

mit anorganischen oder organischen Säuren und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Beispielsweise kommt für R die Bedeutung Acetyl-, Benzoyl-, Isobenzoyl-, Hexanoyl-, Crotonoyl-, Benzoyl-, 4-Chlorbenzoyl-, Nicotinoyl- oder Isocrotonoylresten in Betracht.

Die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere besitzen sie bei einer geringen Toxizität eine starke hämostatische Wirksamkeit, und lassen sich nach folgendem Verfahren in an sich bekannter Weise herstellen:

Umsetzung eines 5-Halogen-azepin-(4)-Derivates der allgemeinen Formel II,



in der

R wie eingangs definiert ist und Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellt, oder eines Salzes davon mit Wasserstoff.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in der Schmelze und gegebenenfalls in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure, z. B. von Essigsäure, die kann jedoch auch in einem Lösungsmittel wie Äthanol, Isopropylalcohol, Benzol, Essigsäure, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder einem Gemisch derselben zweckmäßigerweise bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt werden. Die Umsetzung kann auch in der Weise durchgeführt werden, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden Azepin-(4) mit einem Äquivalent Chlor-, Brom- oder Jod in das hergestellt wird.

Die erhaltenen Verbindungen können gegebenenfalls nach üblichen Methoden in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure übergeführt werden. Als Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Asparaginsäure, Tannsäure, Pimarinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II erhält man durch Halogenierung der entsprechenden Hexahydro-azepin-(4) mit der äquivalenten Menge Chlor-, Brom- oder Jod in n-Dessig oder Chloroform. Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel II brauchen nicht weiter gereinigt zu werden.

Die hierfür benötigten Hexahydro-azepin-(4) sind teilweise bekannt (siehe Ak. Yokoo et al., Bull. Chem. Soc. Japan 28 (1955) S. 433) oder können analog den Beispielen A bis C hergestellt werden.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Oxazole der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere jedoch eine hämostatische Wirksamkeit bei einer sehr geringen Toxizität.

Beispielsweise wurde die hämostatische Wirksamkeit der Verbindungen

X

- A = 2-Amino-6-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[4,5-d]pyrimidin-hydrochlorid,  
 B = 2-Amino-6-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[4,5-d]pyrimidin-hydrochlorid,  
 C = 2-Amino-6-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[4,5-d]pyrimidin-hydrochlorid,  
 D = 2-Amino-6-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[4,5-d]pyrimidin-hydrochlorid,  
 E = 2-Amino-6-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[4,5-d]pyrimidin-hydrochlorid,  
 F = 2-Amino-6-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[4,5-d]pyrimidin-hydrochlorid

im Vergleich zu

Chobetol = [2-(p-Chlorbenzyl)-3-dimethyl-amino-2-butanol-hydrochlorid]

nach der Methode von Engelhorn und Pflümann

(Arzneimittelprüfung 13, [1963] 5.474-480) untersucht, hierbei wurden die zu untersuchenden Substanzen in einer Dosis von 5 bzw. 20 mg/kg per os jeweils 6-8 wochen, weißen Ratten verabreicht. Durch Einsetzen eines 12%igen wässrigen Zinnchlorids-Sprays wurden Hämorrhagien ausgelöst. Es wurde untersucht die durchschnittliche prozentuale Veränderung der Zahl der Hämorrhagien 30 Minuten nach der Applikation der zu untersuchenden Substanzen gemessen.  
 Ferner wurde die generelle akute Toxizität an Mäusen der Substanzen orientierend bestimmt; die Beobachtungszeit betrug hierbei jeweils 14 Tage.  
 Die LD<sub>50</sub> der Vergleichssubstanzen im Rattenarbeitsraum (siehe Arzneimittelprüfung 1960, 5.785).  
 Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Chemische Struktur	Durchschnittliche prozentuale Veränderung der Zahl der Hämorrhagien	akute Toxizität
		5 mg/kg p.o.	20 mg/kg p.o.
A		-53	1000 (5 von 10 Tieren gestorben)
B		-26	2000 (3 von 10 Tieren gestorben)
C		-29	2000 (2 von 10 Tieren gestorben)
D		-35	2000 (4 von 10 Tieren gestorben)
E		-54	1000 (5 von 10 Tieren gestorben)
Chobetol		-9	LD <sub>50</sub> = 600 (Literaturwert)

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:  
 Herstellung der Vorprodukte:

#### Beispiel A

1-Benzyl-6-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[4,5-d]pyrimidin-hydrochlorid  
 Zu einer stehenden Lösung von 42,0 g (0,73 mmol) Kalium-terbutylat in 210 ml Toluol werden unter Rühren 81,0 g (0,94 mmol) N'-Benzyl-6-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[4,5-d]pyrimidin-2-amin-hydrochlorid, außer in 120 ml Toluol, innerhalb von 30 Stunden gerührt, gleichzeitig wird der entstehende Äthylalkohol abdestilliert. Zu der Mischung tropft man anschließend unter Kühlung 100 ml 25%ige Salzsäure und extrahiert die organische Phase dreimal mit 50 ml 20%iger Salzsäure. Die vereinigten Salzsäureextrakte werden anschließend 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit

Natriumhydroxid auf pH 10-11 gestellt und mit Cyclohexan extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, die erhaltene Masse in 80 ml Isopropylol gelöst und mit isopropylaldehydiger Salzsäure des Hydrochlorids ausfällt.

Ausbeute: 40 g (33,3% der Theorie).  
 Schmelzpunkt: 194°C (aus Äthanol).

#### Beispiel B

Hexahydro-oxazino[4,5-b]pyrimidin-2-amin-hydrochlorid  
 80 g (0,24 mmol) 1-Benzyl-6-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[4,5-d]pyrimidin-2-amin-hydrochlorid werden in 720 ml Methanol und 80 ml Wasser in Gegenwart von Palladiumchlorid (8 g) bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 3-5 Atmosphären hydriert. Nach erfolgter Wasserstoffauf-

X

5  
 nahme wird der Hydrolysekatalysator abgemengt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, die erhaltene Base in Isopropanol gelöst und mit Isopropansäure Salzbildung des Hydrochlorids angestrebt.  
 Ausbeute: 45 g (90% der Theorie).  
 Schmelzpunkt: 195°C (aus Isopropanol).

## Beispiel C

1-Acetyl-hexahydro-azepin-(4)  
 18 g (120 mmol) Hexahydro-azepin-(4)-hydrochlorid werden mit 8 ml Wasser und 22 g (61 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und mit 150 ml Chloroform überschichtet. Unter Rühren und Erhitzen auf Siedetemperatur trocknet man von 11 g (140 mmol) Acetylchlorid, gelöst in 10 ml Chloroform, langsam zu und erhitzt die Lösung noch 4 bis 5 Stunden bei Rückflußtemperatur. Nach dem Abkühlen werden die Salze abfiltriert, die Chloroformphase zweimal mit 50 ml Salzsäure und Wasser extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und man erhält so 13,9 g (76% der Theorie) 1-Acetyl-hexahydro-azepin-(4) als hellgelbes Öl.  
 Analog werden bei Verwendung der entsprechenden Acetylchloride die 1-Acetyl-hexahydro-azepin-(4) hergestellt.

## Beispiel 1

2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-4H-oxazolo-[4,5-d]janzin-hydrochlorid  
 14,3 g (61 mmol) 1-Acetyl-5-brom-hexahydro-azepin-(4) (hergestellt durch Bromierung von 1-Acetyl-hexahydro-azepin-(4) mit Brom in Chloroform) werden mit 18,5 g (208 mmol) Harnstoff im verschlossenen 8 Stunden lang auf 60–70°C erhitzt. Die abgekühlte Schmelze wird im Wasser gelöst, mit Kaliumcarbonat alkalisch gerührt und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung und Abdampfen des Extraktionsmittels wird die Rohbase mit Aceton extrahiert und am Isopropanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.  
 Ausbeute: 8 g (67,2% der Theorie).  
 Schmelzpunkt: 178°C.  
 $C_{11}H_{16}N_2O_2$  (212,22)  
 Ber.: C 55,36, H 6,71, N 21,53.  
 Gef.: C 55,40, H 6,71, N 21,46.  
 Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 227°C (Zers.).

## Beispiel 2

2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-4H-oxazolo-[4,5-d]janzin  
 14,3 g (61 mmol) 1-Acetyl-5-brom-hexahydro-azepin-(4) und 18,5 g (208 mmol) Harnstoff werden in 60 ml Isopropanol zwei bis drei Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand in Wasser gelöst, mit Natronlauge auf pH 10 gerührt und mit Chloroform extrahiert. Die aus dem getrockneten Chloroformextrakt erhaltene Rohbase wird am Isopropanol umkristallisiert.

6  
 Ausbeute: 4 g (33% der Theorie).  
 Schmelzpunkt: 178°C.  
 Das Hydrochlorid erhält man durch Versetzen der alkalischen Lösung der Base mit Isopropansäure Salzbildung.  
 Schmelzpunkt: 227°C (Zers.).

## Beispiel 3

2-Amino-6-butyl-4,5,7,8-tetrahydro-4H-oxazolo-[4,5-d]janzin-hydrochlorid  
 Hergestellt aus 1-Butyl-5-brom-hexahydro-azepin-(4) und Harnstoff gemäß Beispiel 1.  
 Ausbeute: 41% der Theorie.  
 Schmelzpunkt: 132–138°C.  
 Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 182–184°C.  
 $C_{11}H_{18}N_2O_2$  (224,28) + HCl (299,74)  
 Ber.: C 59,17, H 7,67, N 18,82.  
 Gef.: C 59,20, H 7,66, N 18,92.

## Beispiel 4

2-Amino-6-isobutyl-4,5,7,8-tetrahydro-4H-oxazolo-[4,5-d]janzin  
 Hergestellt aus 1-Isobutyl-5-brom-hexahydro-azepin-(4) und Harnstoff gemäß Beispiel 1.  
 Schmelzpunkt der Base: 180°C.  
 $C_{11}H_{18}N_2O_2$  (224,28)  
 Ber.: C 59,17, H 7,67, N 18,82.  
 Gef.: C 59,46, H 7,66, N 18,82.

## Beispiel 5

2-Amino-6-crotonyl-4,5,7,8-tetrahydro-4H-oxazolo-[4,5-d]janzin  
 Hergestellt aus 1-Crotonyl-5-brom-hexahydro-azepin-(4) und Harnstoff gemäß Beispiel 1.  
 Schmelzpunkt der Base: 160°C.  
 $C_{11}H_{18}N_2O_2$  (224,28)  
 Ber.: C 59,17, H 7,67, N 18,82.  
 Gef.: C 59,46, H 7,66, N 18,82.

## Beispiel 6

2-Amino-6-benzoyl-4,5,7,8-tetrahydro-4H-oxazolo-[4,5-d]janzin-hydrochlorid  
 Hergestellt aus 1-Benzoyl-5-brom-hexahydro-azepin-(4) und Harnstoff gemäß Beispiel 1.  
 Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 210°C.  
 $C_{17}H_{18}N_2O_2$  + HCl (293,73)  
 Ber.: C 57,28, H 5,50, N 14,32.  
 Gef.: C 57,26, H 5,51, N 14,26.

X

7	8																						
<p><b>Beispiel 7</b></p> <p>2-Amino-6-(4-chlorbenzoyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazol[4,5-d]jaspin-hydrochlorid</p> <p>Hergestellt aus 1-(4-Chlorbenzoyl)-5-brom-hexahydro-oxepin-(4) und Harstoff gemäß Beispiel 1.</p> <p>Ausbeute: 14% der Theorie.</p> <p>Schmelzpunkt der Base: 232 – 233°C</p> <p>Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 238 – 240°C</p> <p><math>C_{17}H_{14}ClN_2O_4(291,74)</math></p> <p>Berz: C 57,64, H 4,86, N 14,80, Gel: C 57,60, H 4,79, N 14,38.</p>	<p><b>Anwendungsbeispiel I</b></p> <p>Dragektorn mit 5 mg 2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazol[4,5-d]jaspin-hydrochlorid</p> <p><b>Zusammensetzung</b></p> <p>I Dragektorn enthält:</p> <table> <tr><td>Wirkstoff</td><td>50 mg</td></tr> <tr><td>Milchsücker</td><td>32,5 mg</td></tr> <tr><td>Milchzucker</td><td>10,0 mg</td></tr> <tr><td>Gelatine</td><td>1,0 mg</td></tr> <tr><td>Magnesiumstearat</td><td>0,5 mg</td></tr> <tr><td>SOD</td><td>50,0 mg</td></tr> </table> <p><b>Herstellungsverfahren</b></p> <p>Die Mischung der Wirkstoffe mit Milchsücker und Milchzucker wird mit einer 10%igen wässrigen Gelatine-Lösung durch Sieb 1 mm granuliert, bei 60°C getrocknet und nochmals durch obiges Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Dragektornen verpreßt. Die Herstellung muß in abgedunkeltem Räumen vorgenommen werden.</p> <p>Korngröße: 50 mg, 5 mm, gewölbt</p> <p>Die so erhaltenen Dragektorne werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragektorne werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.</p> <p>Dragektorngewicht: 100 mg</p>	Wirkstoff	50 mg	Milchsücker	32,5 mg	Milchzucker	10,0 mg	Gelatine	1,0 mg	Magnesiumstearat	0,5 mg	SOD	50,0 mg										
Wirkstoff	50 mg																						
Milchsücker	32,5 mg																						
Milchzucker	10,0 mg																						
Gelatine	1,0 mg																						
Magnesiumstearat	0,5 mg																						
SOD	50,0 mg																						
<p><b>Beispiel 8</b></p> <p>2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazol[4,5-d]jaspin-hydrochlorid</p> <p>Hergestellt aus 1-Nicotinyl-5-brom-hexahydro-oxepin-(4) hydrobromid und Harstoff gemäß Beispiel 1.</p> <p>Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: 234 – 235°C</p> <p><math>C_{17}H_{14}N_4O_4 \cdot 2 HCl(331,30)</math></p> <p>Berz: C 47,14, H 4,87, N 18,91, Gel: C 47,20, H 4,99, N 18,96.</p>	<p><b>Anwendungsbeispiel II</b></p> <p>Tropfen mit 5 mg 2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazol[4,5-d]jaspin-hydrochlorid</p> <p><b>Zusammensetzung</b></p> <p>100 ml Tropflösung enthalten:</p> <table> <tr><td>p-Hydroxybenzoesäuremethylester</td><td>0,035 g</td></tr> <tr><td>p-Hydroxybenzoesäurepropylester</td><td>0,015 g</td></tr> <tr><td>Anisöl</td><td>0,05 g</td></tr> <tr><td>Methylol</td><td>0,06 g</td></tr> <tr><td>Äthanol rein</td><td>10,00 g</td></tr> <tr><td>Wasser</td><td>0,5 g</td></tr> <tr><td>Zitronensäure</td><td>0,7 g</td></tr> <tr><td>Natriumphosphat nek. x 2 H<sub>2</sub>O</td><td>0,3 g</td></tr> <tr><td>Natriumchlorid</td><td>1,0 g</td></tr> <tr><td>Glycerin</td><td>15,0 g</td></tr> <tr><td>Dest. Wasser</td><td>ad 100,0 ml</td></tr> </table> <p><b>Herstellungsverfahren</b></p> <p>Die p-Hydroxybenzoesäureester, Anisöl sowie Methylol werden in Äthanol gelöst (Lösung I). Die Pufferbestandteile, die Wirkstoffe und Natriumchlorid werden in dest. Wasser gelöst und Glycerin zugefügt (Lösung II). Lösung I wird in Lösung II eingebracht und die Mischung mit dest. Wasser auf das gegebene Volumen aufgefüllt. Die fertige Tropflösung wird durch ein poröses Filter überführt. Die Herstellung und Abfüllung der Tropflösung muß unter Lichtschutz und unter Schutzgasung erfolgen.</p>	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,035 g	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,015 g	Anisöl	0,05 g	Methylol	0,06 g	Äthanol rein	10,00 g	Wasser	0,5 g	Zitronensäure	0,7 g	Natriumphosphat nek. x 2 H <sub>2</sub> O	0,3 g	Natriumchlorid	1,0 g	Glycerin	15,0 g	Dest. Wasser	ad 100,0 ml
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,035 g																						
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,015 g																						
Anisöl	0,05 g																						
Methylol	0,06 g																						
Äthanol rein	10,00 g																						
Wasser	0,5 g																						
Zitronensäure	0,7 g																						
Natriumphosphat nek. x 2 H <sub>2</sub> O	0,3 g																						
Natriumchlorid	1,0 g																						
Glycerin	15,0 g																						
Dest. Wasser	ad 100,0 ml																						
<p><b>Beispiel 9</b></p> <p>2-Amino-6-isonicotinyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazol[4,5-d]jaspin-oxalat</p> <p>Hergestellt aus 1-Isonicotinyl-5-brom-hexahydro-oxepin-(4) hydrobromid und Harstoff gemäß Beispiel 1.</p> <p><math>C_{17}H_{14}N_4O_5 \cdot 2 HCl(348,3) \cdot HOOC-COOH</math></p> <p>Berz: C 51,72, H 4,63, N 18,68, Gel: C 51,55, H 4,62, N 18,16.</p>	<p><b>Beispiel 10</b></p> <p>2-Amino-6-hexanoyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazol[4,5-d]jaspin</p> <p>Hergestellt aus 1-Hexanoyl-5-brom-hexahydro-oxepin-(4) und Harstoff gemäß Beispiel 1.</p> <p>Schmelzpunkt der Base: 142°C</p> <p><math>C_{19}H_{24}N_2O_4(351,33)</math></p> <p>Berz: C 62,13, H 8,41, N 18,73, Gel: C 61,50, H 8,17, N 18,96.</p>																						
<p>Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich zur pharmazeutischen Anwendung, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirkstoffen, in die üblichen pharmazeutischen Präparate einarbeiten. Die mündliche Einzeldosis beträgt für Erwachsene 2,5 – 10 mg, vorzugsweise 2,5 – 5 mg, und die mündliche Tagesdosis 2,5 – 20 mg, vorzugsweise 2,5 – 10 mg.</p> <p>Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung einiger pharmazeutischer Zubereitungsformen:</p>	<p>Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich zur pharmazeutischen Anwendung, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirkstoffen, in die üblichen pharmazeutischen Präparate einarbeiten. Die mündliche Einzeldosis beträgt für Erwachsene 2,5 – 10 mg, vorzugsweise 2,5 – 5 mg, und die mündliche Tagesdosis 2,5 – 20 mg, vorzugsweise 2,5 – 10 mg.</p> <p>Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung einiger pharmazeutischer Zubereitungsformen:</p>																						

X

22 06 385

9

#### Anwendungsbeispiel III

Suppositorien mit 10 mg 2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazol[4,5-d]jaspin-hydrochlorid

I Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	10,0 mg
Zäpfchenmasse (z. B. Witepad W 45)	1990,0 mg
	1700,0 mg

#### Herstellungsverfahren

Die feinpulverisierte Substanz wird mit Hilfe eines Elastischhomogenisators in die geschmolzene und auf 40°C abgekühlte Zäpfchenmasse eingeblendet. Die Masse wird bei 55°C in leicht vorgestülpte Formen gegossen.

Zäpfchengewicht: 1,7 g

#### Anwendungsbeispiel IV

Ampullen mit 5 mg 2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazol[4,5-d]jaspin-hydrochlorid

I Ampulle enthält:

Wirkstoff	5,02 mg
Zitronensäure	7,0 mg
Natriumphosphat nek. n. 2 H <sub>2</sub> O	3,0 mg
Natriumpyruvat	1,0 mg
Dest. Wasser	ad 1,0 ml

10

#### Herstellungsverfahren

In angestrichen und unter CO<sub>2</sub>-Begasung abgekühltem Wasser werden nacheinander die Pulverbestandteile, die Wirkstoff sowie Natriumpyruvat gelöst. Man gibt mit abgekühltem Wasser auf das gegebene Volumen auf und blüht pyrogenfrei.

Abfüllung: in braune Ampullen unter Schutzgasung

Sterilisation: 20 Minuten bei 120°C

Die Herstellung und Abfüllung der Ampullenlösung muß in abgetrennten Räumen vorgenommen werden.

#### Anwendungsbeispiel V

Gelatine-Stockkapseln mit 5 mg 2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazol[4,5-d]jaspin-hydrochlorid

I Kapsel enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Codeinphosphat	10,0 mg
Weichener	1,0 mg
Mahlsiebe	8,0 mg
	100,0 mg

#### Herstellungsverfahren

Die Substanzen werden intensiv gemischt und in Opal-Kapseln geeigneter Größe abgefüllt.

Kapselfüllung: 100 mg

X

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**